

## 明 細 書

## 膣内洗浄剤

BEST AVAILABLE COPY

## 5 技術分野

この発明は、細菌性膣症、クラミジア頸管炎、トリコモナス膣炎、カンジダ膣炎などの膣感染症に罹患した膣内を洗浄するための洗浄剤に関するもので、治療薬としても有効なもので、医療および医薬品技術に関するものである。

## 10 背景技術

初潮を迎えた以降の健康な成人女性の膣内には、例えば、デーデルライン杆菌など多数の乳酸杆菌属の菌類が存在し、これらの乳酸杆菌の存在によって、膣内は正常な細菌均衡が維持され、かつ病原性微生物による生殖器感染が防止されている。

15

この乳酸杆菌類は、膣粘膜から分泌されるグリコーゲンをエネルギー源として利用することで繁殖し、かつ後方からの病原体と競合し、他の細菌による攻撃から膣腔を防御しているが、近年における多数の抗生物質の開発に伴ない、抗生物質製剤が頻繁に使用されるにともない、膣内に存在する乳酸杆菌類も駆除させら

20 れてきている。

その結果、感染したバクテロイデス属 (Bacteroides)、ペプトストレプトコッカス属 (Peptostreptococcus)、ペプトコッカス属 (Peptococcus)、モビルンクス・G. バギナリス (Mobiluncus G. vaginalis) を初めとする多数の嫌気性細菌  
25 が、膣内で繁殖し、それらの細菌類の相互作用で、細菌性膣炎が発症し、また、膣トリコモナス (T. Vaginalis) 又はカンジダ属 (Candida; 上記の全ての Candida

albicans) の感染により膣炎が現れる。

これら疾患の治療は、主にスルホンアミド類、抗生物質および抗菌剤類が使用されるが、これらの抗生物質類の投与は、発疹、掻痒、局所の発赤、刺激、びらんなどの副作用が心配されるほか、膣に内在する乳酸杆菌類をも死に至らせるものであり、さらには病原性細菌（例えば、ブドウ球菌属；Staphylococcus）のなかには、抗生物質類に対する耐性を獲得するものがあるため、抗生物質投与によりこれらの疾患を治療することも難しくなっている。

10 一方、特開平 1 1 - 3 2 2 6 2 1 号公報においては、膣感染症の治療に、死亡したものを補充するという考えからと推測されるが、例えば、ラクトバシルス・カセイ（カセイ菌；Lactobacillus casei）、ラクトバシルス・ガスセリ（Lactobacillus gasseri）、ラクトバシルス・フェルミンツム（Lactobacillus fermentum）、ラクトバシルス・カセイ・シュードプランタルム亜種（Lactobacillus  
15 casei subs. Pseudoplanatarum）およびラクトバシルス・クリスパツス（Lactobacillus crispatus）などの乳酸杆菌類を使用することを提案している。

しかしながら、抗生物質の乱用、さらには免疫力の低下や性行動の活発化などによって、細菌性膣症、クラミジア頸管炎、トリコモナス膣炎、カンジダ膣炎など  
20 に罹患する女性は増加しているが、多くの女性は、これらの罹病により婦人科医を受診することに躊躇いを感じ、症状を悪化させるケースも増えている。

発明者はこのような状況を改善するために、従来技術を踏まえ、罹患者が家庭内において、膣内の自浄作用を回復させ、膣内に細菌、真菌、原虫などが侵入することを防止し、進入したものを殺菌することのできる、取り扱いが容易で毒性  
25 が無く、より効果の優れた洗浄剤を開発し、罹患者が自己治療できる、すなわち、

膣洗浄が自分でできるようにすべく検討を行ったのである。

その結果、発明者は、腸内微生物の状態を改善する効果を有するとされ市販されている、乳酸菌が産生ないし分泌すると推定される物質（以下、乳酸菌醗酵液  
5 エキスという。）が、上記課題を解決し、細菌性膣症、クラミジア頸管炎、トリ  
コモナス膣炎、カンジダ膣炎などに罹患した女性の膣内の洗浄剤として優れたものであること、更には、それらの膣感染症の治療薬として有効であることを見出してこの発明を完成したのである。

## 10 発明の開示

すなわち、この発明の請求項 1 に記載の発明は、

複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液からなる  
こと

15 を特徴とする膣内洗浄剤である。

また、この発明の請求項 2 に記載の発明は、

複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液をアルコール抽出して得たエキスからなること

20 を特徴とする膣内洗浄剤である。

また、この発明の請求項 3 に記載の発明は、

複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液を殺菌した後、アルコールを加え、半年以上の期間を掛けてアルコールによる抽出を行  
25 なって得られたエキスからなること

を特徴とする膣内洗浄剤である。

また、この発明の請求項 4 に記載の発明は、

複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液をアルコール抽出して得たエキスからなるものであって、

- 5 前記エキスが下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、10 分以上の成分を総計で 20 % 以上含有するものであることを特徴とする膾内洗浄剤である。

液体クロマトグラフの測定条件

- 10 カラム : Asahipak GS=220H  
移動相 : 100 mM リン酸ナトリウム緩衝液  
流量 : 1.0 /min  
カラム温度 : 温度 40℃

また、この発明の請求項 5 に記載の発明は、

- 15 複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液をアルコール抽出して得たエキスからなるものであって、

前記エキスが下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、7 分以上の成分を総計で 25 % 以上含有するものであることを特徴とする膾内洗浄剤である。

- 20 液体クロマトグラフの測定条件

カラム : Asahipak GS=220H  
移動相 : 100 mM リン酸ナトリウム緩衝液  
流量 : 1.0 /min  
カラム温度 : 温度 40℃

25

また、この発明の請求項 6 に記載の発明は、

複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液をアルコール抽出して得たエキスからなるものであって、

前記エキスが下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、7分以上の成分を総計で25%以上、10分以上の成分を総計で20%以上含有するものであること

を特徴とする膾内洗浄剤である。

液体クロマトグラフの測定条件

カラム : Asahipak GS=220H

移動相 : 100mMりん酸ナトリウム緩衝液

10 流量 : 1.0/min

カラム温度 : 温度40℃

図面の簡単な説明

第1図は、この発明における乳酸菌醗酵液エキスの液体クロマトグラフのチャートである。

発明を実施するための最良の形態

この発明に係る膾内洗浄剤は、豆乳醗酵液を有効成分とするものであって、豆乳醗酵液としては、複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得られる豆乳発酵液、好ましくは100時間～300時間程度培養して得られる豆乳醗酵液そのものである。

より具体的には、豆乳発酵液エキス以外に種々の挟雑物を含むもの、又は固液分離して得た固体や液体で、豆乳発酵液エキスを含むものが挙げられるが、豆乳発酵液エキスを有効に利用するためには、有機溶媒で抽出されたエキスを有効成

分とするものが好ましい。より好ましくは、複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得られる豆乳発酵液を、アルコール抽出して得られるエキスを成分とするものである。

- 5      共棲培養による醗酵で得られる豆乳醗酵液中に存在する、乳酸菌が産生ないし分泌すると推定される物質（以下、豆乳発酵エキスという。）が、人間の健康に優れた効果を奏することは知られており、また、それらを含む市販品も少なからず販売されている。
- 10      この発明における豆乳醗酵液エキスは、複数の乳酸菌による共棲培養によって豆乳を醗酵させた豆乳醗酵液から得られるもの、特に、その豆乳醗酵液からアルコール抽出により得られるもので、アルコール抽出の条件としては、
- 1)      アルコールとしては、食品とされることからエタノールであることが望ましく、豆乳醗酵液に等量程度加えて抽出する。
- 15      2)      抽出に使用する豆乳醗酵液には、滅菌されたものが用いられ、滅菌方法としては、加熱滅菌や菌体破壊滅菌などの方法が採用される。
- のような条件が挙げられる。

- 前記の抽出は、加熱下に行うことも可能であるが、熱による変質を避けるため
- 20      に常温で行うのが好ましく、また、長期に亘る光の影響も避けるために、冷暗所で行うのが好ましい。

- この抽出を常温下で行うと、抽出の速度が遅いことが予測されるが、豆乳醗酵液から優れたエキスを得るためには、半年以上、好ましくは1年以上という長期
- 25      間をかけて抽出を行うのが好ましく、それだけの時間をかけることにより優れた豆乳菌醗酵液エキスが得られる。

複数の乳酸菌による共棲醗酵によって得られた豆乳醗酵液を、滅菌したのちにアルコールを加え、半年以上の期間をかけてエキスを抽出すると、後述の実施例で明らかにされるように、特定の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持  
5 時間が10分以上の成分が総計で20%以上、好ましいものは25%以上存在する豆乳醗酵液エキ스가得られるもので、また、その成分の種類も増加する。

なお、成分に関して、さらに詳細に定義すれば、液体クロマトグラフによる保持時間が7分以上の成分が総計で25%以上、好ましくは30%以上存在する豆  
10 乳醗酵液エキス、又は液体クロマトグラフによる保持時間が7分以上の成分が総計で25%以上、10分以上の成分が総計で20%以上の豆乳醗酵液エキス、好ましくはそれぞれ30%以上、25%以上存在する豆乳醗酵液エキスである。

なお、抽出を長期に渡って行なえば、豆乳醗酵液エキス中における、それぞれの成分は、徐々に増加していくが、抽出効果が低下し、抽出操作が効率的でなく  
15 なるので、通常は、それらの成分が40%以下、35%以下、好ましくは35%以下、30%以下のものが用いられる。

この発明の膣内洗浄剤である、豆乳醗酵液又はそのエキ스는、そのまま又は希釈して外陰部に塗布することによって、あるいはガーゼなどに染み込ませ、それ  
20 を患部に貼付しておくことによって、さらには膣内にスポイトなどを用いて送入散布し、綿球やタンポンなどを暫く挿入しておくことにより、膣壁を清浄化することができるものである。

この発明の豆乳醗酵液又はそのエキ스는、健康維持食品として幅広く摂取されているもので、副作用が認められないとともに、塗布量に厳しい制限の課せられるものでなく、自由に使用することが可能であるので、この発明の膣内洗浄剤は  
25

毎日でも、隔日でも、数日おきに使用しても良く、それにより、膣内が清浄化され、細菌性膣症、クラミジア頸管炎、トリコモナス膣炎、カンジダ膣炎などの症状が緩和され、あるいは消滅する。

## 5      <実施例>

以下、この発明の膣内洗浄剤を、実施例に基づいて更に詳細に説明する。

### 実施例 1

#### <醗酵液エキスの調製>

下記表 1 に示される、4 種 4 群に組み合せの乳酸菌と酵母を用意する。

10    なお、表中、A、B とか 1、2、3、4 は、菌株が異なることを意味している。

表 1

	(1)	(2)	(3)	(4)
I	<i>B. bulgaricus</i> A	<i>B. acidophilus</i> 1.	<i>Micrococcus lactisacidi</i> 1.	Yeast 1.
II	<i>B. bulgaricus</i> B	<i>B. acidophilus</i> 2.	<i>Micrococcus lactisacidi</i> 2.	Yeast 2.
III	<i>Kornchenbacillus</i> A	<i>B. acidophilus</i> 3.	<i>Micrococcus lactisacidi</i> 3.	Yeast 3.
IV	<i>Kornchenbacillus</i> B	<i>B. acidophilus</i> 4.	<i>Micrococcus lactisacidi</i> 4.	Yeast 4.

それぞれの群の乳酸菌を、豆乳を培養基として、温度 20℃ から温度 40℃ に  
15    徐々に昇温しながら別個に 48 時間培養した。

48 時間培養したのち、1 つの容器に移し、温度 20℃ から温度 40℃ に徐々に昇温しながら、さらに 96 時間培養した。

培養が完了して得られた豆乳醗酵液を加熱殺菌した後、等量のアルコールを加え、冷暗所に 1 年間保管し抽出を行った。

20    抽出後の豆乳醗酵液をろ過し、固液分離し、微黄色透明の豆乳醗酵液エキス I を得た。



得られた醗酵液エキスを、液体クロマトグラフを用いて、以下の条件で分析した結果を、表 2 及び図 1 に示す。

液体クロマトグラフの測定条件

カラム : Asahipak GS=220H

5 移動相 : 100mMりん酸ナトリウム緩衝液

流量 : 1.0/min

カラム温度 : 温度 40℃

検出器 : 紫外分光光度計

検出波長 : 210nm

10

表 2

成分	保持時間	面積	高さ	濃度
1	5.194	8974013	71553	37.8998
2	6.815	7031508	73112	29.6960
3	9.382	1118511	19495	4.7238
4	10.521	559947	14058	2.3648
5	12.199	2181670	17105	9.2138
6	14.993	908867	7338	3.8384
7	18.435	445615	3782	1.8820
8	21.474	362632	4422	1.5315
9	23.559	1158857	10852	4.8942
10	26.911	237078	2011	1.0012
11	29.886	358612	2975	1.5145
12	32.622	340970	2516	1.4400
合計		23678272	229218	100.0000

<洗浄効果確認試験－1>

膣分泌物の増加や悪臭を訴えて受診してきた19歳から29歳までの女性7名の外来患者に、インフォームドコンセントを得た後、上記で得られた醗酵液エキ

15

ス1ccを、膣内を直視しながらスポイトで、膣壁に満遍なく散布、その後高圧殺菌済の綿球を挿入、4時間後に抜去（自分で）した。

膣内洗浄をするに際し、膣内の膣分泌物（vaginal discharge）を採取、クラミジア、トリコモナス、カンジダの検査を施行し、クラミジア、トリコモナス、カンジダがいずれも陰性で、黄色アミン臭の膣分泌物のあるものを臨床的に細菌性膣症と診断した。上記7名の内訳は、細菌性膣症5名、クラミジア頸管炎1名、カンジダ膣炎1名であった。

各患者における洗浄効果は、以下のとおりであった。なお、試験期間は、平成14年3月から4月にかけて行った。

1) 患者（A. M.）20歳 細菌性膣症

3月28日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し  
3月30日 2回目洗浄 膣分泌物、臭いともやや減少（初回より2日後）  
4月6日 3回目洗浄 膣分泌物、臭いとも100%改善（初回より8日後）  
15 4月9日 4回目洗浄 膣分泌物、臭いとも100%改善状態が維持

2) 患者（F. Y.）29歳 細菌性膣症

4月9日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し  
4月11日 2回目洗浄 変化なし（初回より2日後）  
20 4月13日 3回目洗浄 膣分泌物、臭いとも50%改善（初回より4日後）  
4月15日 4回目洗浄 膣分泌物、臭いとも50%改善状態が維持

3) 患者（Y. E.）19歳 細菌性膣症

4月9日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し  
25 4月11日 2回目洗浄 膣分泌物、臭い変化なし（初回より2日後）  
4月15日 3回目洗浄 膣分泌物30%減少、臭い40%改善

## 4) 患者 (Y. C. ) 24 歳 細菌性膣症

3 月 8 日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し

3 月 12 日 2 回目洗浄 膣分泌物、臭いともやや減少 (初回より 4 日後)

5 3 月 15 日 3 回目洗浄 膣分泌物 50%、臭い 100% 改善

3 月 22 日 4 回目洗浄 膣分泌物 50%、臭い 100% 改善状態が維持

## 5) 患者 (K. H. ) 29 歳 細菌性膣症

3 月 5 日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し

10 3 月 11 日 2 回目洗浄 膣分泌物、臭いともやや減少 (初回より 6 日後)

3 月 14 日 3 回目洗浄 膣分泌物、臭いさらに改善 (初回より 9 日後)

3 月 22 日 4 回目洗浄 膣分泌物、臭いともに 100% 改善

## 6) 患者 (M. S. ) 21 歳 クラミジア頸管炎

15 4 月 6 日 初回洗浄 黄色膣分泌物、臭い多し

4 月 8 日 2 回目洗浄 膣分泌物、臭いともやや減少 (初回より 2 日後)

4 月 9 日 3 回目洗浄 膣分泌物 40%、臭い 100% 改善

4 月 12 日 4 回目洗浄 膣分泌物 40%、臭い 100% 改善状態が維持

## 20 7) 患者 (S. M. ) 27 歳 カンジダ膣炎

3 月 8 日 初回洗浄 白色膣分泌物多し

3 月 11 日 2 回目洗浄 膣分泌物やや減少 (初回より 3 日後)

3 月 14 日 3 回目洗浄 膣分泌物 80% 減少 (初回より 6 日後)

4 月 15 日 4 回目洗浄 膣分泌物、臭いとも 50% 改善状態が維持

25

<洗浄効果確認試験 - 2 >

悪臭を伴う帯下を主訴として来院した患者の中から、

1. 灰色帯下

2. 膣内pH>4.5 (5.0)

3. アミン臭の検出

5 4. Clue cellの検出 (上皮細胞の20%以上)

の症状の内、3項目が陽性であった者30名の内、一週間通院治療が可能な者23名に対して、インフォームドコンセントを得た後、上記で得られた醗酵液エキスを経膣投与し、通院不可能の者7名に対しては、クロマイ膣錠を投与した。

10 悪臭や帯下の程度の評価方法としては、VAS (Visual Analog Scale) を用いて、外来で被験者に自ら評価させた。

評価の結果は表3 (醗酵液エキス投与)、表4 (クロマイ膣錠) に示したが、その結果以下のことが明白となった。

1) 醗酵液エキスを経膣投与した群では、投与後一週間は投与前と比較して、有意に悪臭や帯下の程度が低下していた (それぞれ、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$ )。

2) クロマイ膣錠を投与した群では、投与後一週間は投与前と比較して、有意に悪臭や帯下の程度が低下していた (それぞれ、 $P=0.0016$ 、 $P=0.0018$ )。

3) 悪臭や帯下の程度の変化を%減少率 [(投与前-投与後) / 投与前] で表した場合、醗酵液エキスを経膣投与した群とクロマイ膣錠を投与した群で、統計学的に有意の差はなかった。

4) 結論として、醗酵液エキスの経膣投与は、クロマイ膣錠に劣らない治療効果が得られるもので、副作用の全く認められないものであった。

表 3

被験者番号	年齢	初 診 時		一 週 間 後	
		帯下	臭気	帯下／減少率	臭気／減少率
1	20	100	95	22／78	18／81
2	35	75	79	23／69	38／52
3	25	60	84	21／65	0／100
4	25	64	64	18／72	6／91
5	35	76	48	31／59	19／60
6	24	33	70	4／88	6／91
7	22	75	79	23／69	38／52
8	20	100	30	22／78	26／13
9	20	100	95	22／78	18／81
10	21	43	42	3／93	0／100
11	18	54	67	0／100	0／100
12	28	70	91	46／34	61／33
13	20	54	67	0／100	0／100
14	21	52	65	0／100	0／100
15	25	72	21	21／71	5／76
16	25	62	65	0／100	0／100
17	25	60	84	0／100	0／100
18	38	60	63	0／100	0／100
19	27	61	64	12／80	0／100
20	20	72	76	0／100	0／100
21	21	54	67	22／59	0／100
22	25	76	48	0／100	0／100
23	37	54	49	4／93	4／92

表 4

被験者番号	年齢	初 診 時		一 週 間 後	
		帯下	臭気	帯下／減少率	臭気／減少率
1	23	73	65	12／84	10／84
2	28	91	70	21／77	42／40
3	22	79	75	14／82	11／85
4	18	47	55	17／64	34／38
5	37	100	71	0／100	23／68
6	33	64	75	15／77	45／40
7	21	58	50	43／26	34／32
8	21	91	92	1／99	0／100

## 産業上の利用分野

複数の乳酸菌による共棲培養で豆乳を醗酵させて得られた豆乳醗酵液、特に以上のような構成の豆乳醗酵液エキスについては、成分の同定もある程度行われ、核酸、アミノ酸、ビタミン類などが成分として挙げられているが、未知の状態にあると言えるものである。

また、豆乳醗酵液エキスが有している機能についても、腸内微生物の状態を改善し、ホルモンの合成、ビタミンや酵素の合成、コレステロールの代謝、血糖値の調節、血圧の調整などを行うのを助けることなどの働きが知られ、あるいは、肝炎、慢性関節炎、アトピー性皮膚炎、狭心症、さらには各種の癌に対する抗癌作用など種々の効能が挙げられているが、具体的に薬理効果が認められているものは少ないのが現状で、この発明の奏する効果の作用機序についても現在明らかではない。

しかしながら、上記の臨床結果から明らかなように、この発明の膣内洗浄剤である豆乳醗酵液又はそのエキスは、細菌性膣症、クラミジア頸管炎およびカンジ

ダ膣炎に対して有効な薬剤（洗浄剤）であり、しかも、その効果は速効性であり、投与3日目位から明らかな症状改善を示した。投与しない期間が一週間以上であっても、効果を持続するという優れたものである。

- 5      このような効果は、従来の有効率が60%程度の乳酸菌錠剤や、約50%の有効率で、洗浄剤としての使用時に違和感・不快感のある乳酸菌を含むヨーグルトに比して格別に優れたものである。また、乳酸菌が産生する乳酸などよりも30日を治療効果判定エンドポイントとした場合、効力において優れ、皮膚表面の改善においても明白な差を有するものである。

10

また、この発明の膣内洗浄剤である豆乳醗酵液又はそのエキ스는、市販されているクロマイ膣錠に劣らない治療効果が得られるもので、副作用の全く認められないものであった。

- 15      以上のことから明らかなように、腸内微生物の状態を改善する効果を有するとされ、市販されている、乳酸菌が産生ないし分泌すると推定される物質（以下、乳酸菌醗酵液エキスという。）は、細菌性膣症、クラミジア頸管炎、トリコモナス膣炎、カンジダ膣炎などに罹患した女性の膣内の洗浄剤として優れたものであること、更には、それらの膣感染症の治療薬として有効なものであり、医療、更
- 20      には医薬、製薬の分野で幅広く利用され得るものである。

## 請 求 の 範 囲

1. 複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液からなること

を特徴とする膾内洗浄剤。

2. 複数の乳酸菌の共棲培養によって、豆乳を発酵させて得た豆乳醗酵液をアルコール抽出して得たエキスからなること

を特徴とする膾内洗浄剤。

3. 前記アルコール抽出は、

殺菌された豆乳発酵液にアルコールを加え、半年以上の期間を掛けて行なわれるものであること

を特徴とする請求項2記載の膾内洗浄剤。

4. 前記エキスは、

下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、10分以上の成分を総計で20%以上含有するものであること

を特徴とする請求項2又は3記載の膾内洗浄剤。

液体クロマトグラフの測定条件

カラム : Asahipak GS=220H

移動相 : 100mMりん酸ナトリウム緩衝液

流量 : 1.0/min

カラム温度 : 温度40℃

5. 前記エキスは、



下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、7分以上の成分を総計で25%以上含有するものであることを特徴とする請求項2又は3記載の腔内洗浄剤。

液体クロマトグラフの測定条件

カラム : Asahipak GS=220H

移動相 : 100mMりん酸ナトリウム緩衝液

流量 : 1.0/min

カラム温度 : 温度40℃

6. 前記エキ스는、

下記の条件で測定した液体クロマトグラフによる保持時間が、7分以上の成分を総計で25%以上、10分以上の成分を総計で20%以上含有するものであること

を特徴とする請求項2又は3記載の腔内洗浄剤。

液体クロマトグラフの測定条件

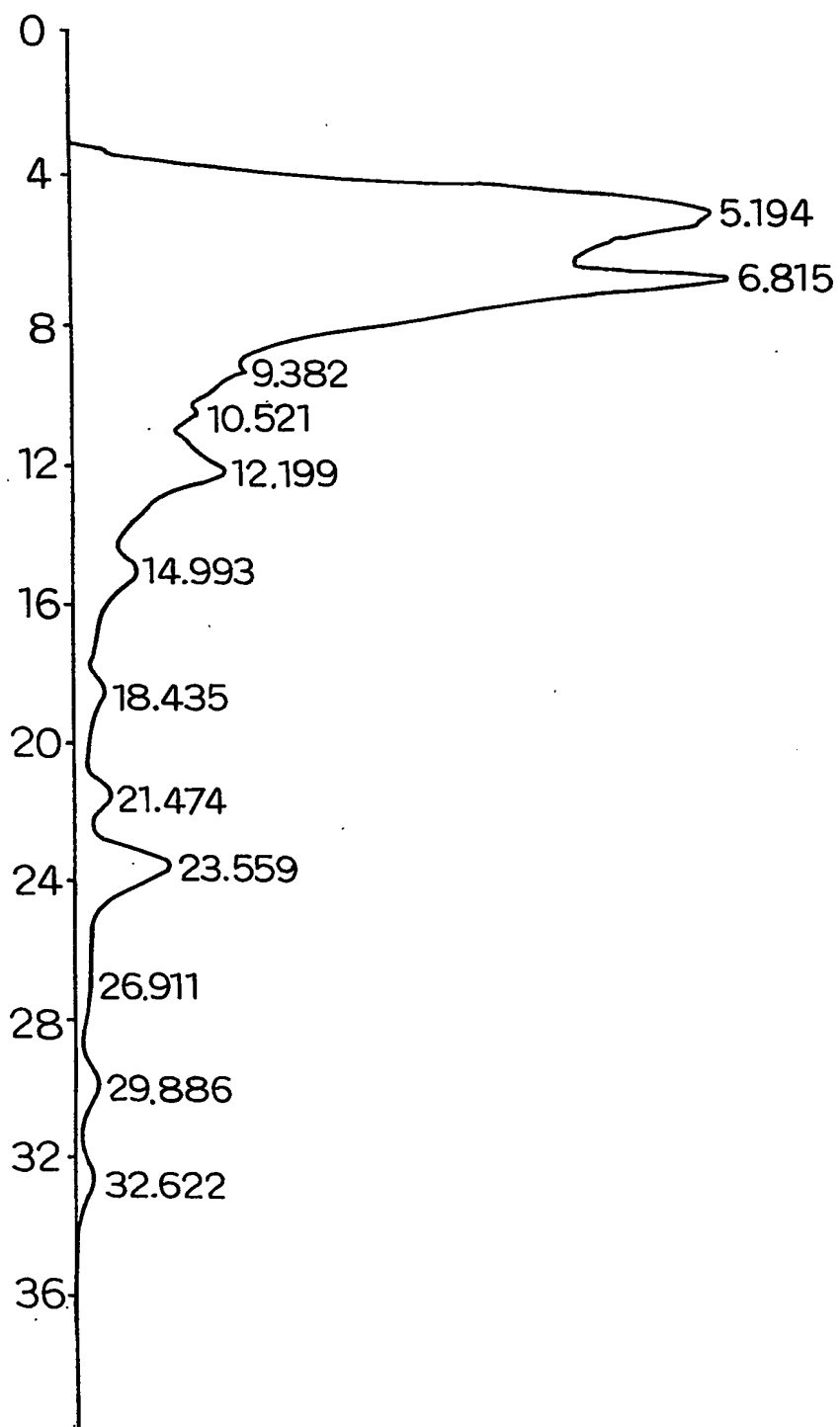
カラム : Asahipak GS=220H

移動相 : 100mMりん酸ナトリウム緩衝液

流量 : 1.0/min

カラム温度 : 温度40℃

## 第 1 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09989

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K35/78, 35/74, 9/08, A61P15/02, 31/04, 31/10, 33/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K35/78, 35/74, 9/08, A61P15/02, 31/04, 31/10, 33/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Janice R. Wood et al., In vitro adherence of Lactobacillus species to vaginal epithelial cells, American J. Obstetrics and Gynecology, 1985, Vol.153, No.7, pages 740 to 743	1-6
Y	Reid G. et al., Probiotic Lactobacillus dose required and maintain a normal vagina flora, FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2001, Vol.32, No.1, pages 37 to 41	1-6
Y	JP 2000-125810 A (Yangu Kabushiki Kaisha), 09 May, 2000 (09.05.00), (Family: none)	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 September, 2003 (19.09.03)

Date of mailing of the international search report  
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09989

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-280369 A (Asama Chemical Co., Ltd.), 05 November, 1996 (05.11.96), Example 5 (Family: none)	1-6
Y	EP 1082964 A1 (WAKAMOTO PHRM. CO.), 14 March, 2001 (14.03.01), & WO 99/64023 A1 & CA 2334370 A & AU 4059999 A & CN 1304313 T	1-6
Y	WO 98/46261 A1 (GYNELOGIX INC.), 22 October, 1998 (22.10.98), & EP 1011721 A1 & CN 1259874 T & US 6093394 A & AU 732630 A & NZ 513835 A & JP 2001-523231 A & BR 9808520 A & US 6372209 A	1-6
Y	WO 01/34168 A1 (GANEDEN BIOTECH, INC.), 17 May, 2001 (17.05.01), & AU 1590001 A & EP 1229923 A1 & JP 2003-513649 A	1-6
Y	JP 2001-158743 A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 June, 2001 (12.06.01), (Family: none)	1-6

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K35/78, 35/74, 9/08, A61P15/02, 31/04, 31/10, 33/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K35/78, 35/74, 9/08, A61P15/02, 31/04, 31/10, 33/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)  
JICST (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Janice R. Wood et al, In vitro adherence of Lactobacillus species to vaginal epithelial cells, American J. Obstetrics and Gynecology, 1985, Vol. 153, No. 7, pp. 740-743	1-6
Y	Reid G. et al, Probiotic Lactobacillus dose required and maintain a normal vagina flora, FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2001, Vol. 32, No. 1, pp. 37-41	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀



4C 8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-125810 A(ヤング株式会社)2000. 05. 09(ファミリーなし)	1-6
Y	JP 8-280369 A(アサマ化成株式会社)1996. 11. 05, 実施例 5 (ファミリーなし)	1-6
Y	EP 1082964 A1(WAKAMOTO PHRM. CO.)2001. 03. 14&WO 99/64023 A1&CA 2334370 A&AU 4059999 A&CN 1304313 T	1-6
Y	WO 98/46261 A1(GYNELOGIX INC.)1998. 10. 22&EP 1011721 A1&CN 12 59874 T&US 6093394 A&AU 732630 A&NZ 513835 A&JP 2001-523231 A&BR 9808520 A&US 6372209 A	1-6
Y	WO 01/34168 A1(GANEDEN BIOTECH, INC.)2001. 05. 17&AU 1590001 A&EP 1229923 A1&JP 2003-513649 A	1-6
Y	JP 2001-158743 A(わかもと製薬株式会社)2001. 06. 12(ファミリーなし)	1-6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**